

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESEN (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/105800 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/00, 9/70, 35/78 (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04807 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Mai 2003 (08.05.2003) (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 26 494.5 14. Juni 2002 (14.06.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WESSLING, Werner [DE/DE]; Beethovenstrasse 4, 56579 Rengsdorf (DE).
- Erklärungen gemäß Regel 4.17:**  
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für alle Bestimmungsstaaten  
— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Veröffentlicht:**  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/105800 A2

(54) Title: FILM-SHAPED MUCOADHESIVE ADMINISTRATION FORM FOR ADMINISTERING CANNABIS ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung: FILMFÖRMIGE MUCOADHÄSIVE DARREICHUNGSFORMEN ZUR VERABREICHUNG VON CANNABIS-WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to a film-shaped, mucoadhesive administration form containing at least one active ingredient from the group of cannabis active ingredients.

(57) Zusammenfassung: Eine filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsform mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe wird beschrieben.

**Filmförmige mucoadhäsive Darreichungsformen zur Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen.**

Die vorliegende Erfindung betrifft filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsformen, die einen Gehalt an Cannabis-Wirkstoffen aufweisen und zur Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen zu therapeutischen Zwecken geeignet sind. Die Erfindung erstreckt sich ferner auf die Verwendung der genannten Darreichungsformen zur Behandlung von Krankheitszuständen bei Mensch oder Tier.

Die Inhaltsstoffe der indischen Hanfpflanze (*Cannabis sativa* L.) haben vielfältige pharmakologische Wirkungen, von denen die psychotrope Wirkung am bekanntesten ist. Daneben haben Cannabis-Inhaltsstoffe auch antiemetische, antikonvulsive, muskelrelaxierende, analgetische, sedierende, und appetitssteigernde Wirkung.

Aufgrund der psychotropen bzw. euphorisierenden Wirkung und des damit einhergehenden Abhängigkeitspotentials ist eine therapeutische Anwendung von Cannabis-Inhaltsstoffe starken Beschränkungen unterworfen.

Es ist seit langem bekannt, daß Cannabis-Inhaltsstoffe mit guter Wirksamkeit zur Behandlung von Schlaflosigkeit, Neuralgien, schmerzhaften Rheumatismen sowie Magen- und Darmstörungen eingesetzt werden können. Eine günstige therapeutische Wirkung von Cannabis-Wirkstoffen wurde ferner bei folgenden Indikationen beobachtet:

Schmerzzustände bei Krebserkrankungen und infolge von Chemotherapie; Schmerzzustände und "wasting"-Syndrom bei AIDS; Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkung einer Chemotherapie, sowie bei AIDS oder Hepatitis; Neuropathische Schmerzen; Anorexie oder Kachexie, insbesondere bei AIDS oder Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium;

Lähmungserscheinungen bei Multipler Sklerose oder traumatischen Querschnittserkrankungen; Dystonische Bewegungsstörungen; Asthma bronchiale; epileptische Anfälle bzw. generalisierte Epilepsie; Entzugssymptome bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit; Parkinsonerkrankung; Demenzerkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer; Übelkeit; Arthritis; Glaukom; Migräne; Dysmenorrhoe.

Derzeit ist einzig der synthetisch hergestellte Cannabis-Wirkstoff R-(6a,10a)- $\Delta$ -9-tetrahydro-cannabinol (Dronabinol) verkehrsfähig. Dieses Isomer des Tetrahydrocannabinols (THC) wird unter der Produktbezeichnung Marinol vertrieben; dieses Arzneimittel wird in Form von Kapseln oral verabreicht. Marinol wird zur Behandlung von starken Gewichtsverlusten bei Aids-Patienten eingesetzt sowie bei Krebspatienten, die infolge einer Chemotherapie an starkem Erbrechen leiden.

Neben dem genannten THC-Isomer kommen auch Cannabis-Extrakte und Cannabis-Öle für therapeutische Behandlungszwecke in Betracht. Die Verabreichung erfolgt üblicherweise auf oralem Wege, z.B. in Form von Kapseln.

Cannabis-Extrakte bzw. -öle enthalten als pharmakologisch aktive Inhaltsstoffe Tetrahydrocannabinol (überwiegend  $\Delta$ -9-tetrahydro-cannabinol, in geringerem Anteil:  $\Delta$ -8-tetrahydro-cannabinol), Cannabidiol, Cannabinol und Cannabichromen. Diese Wirkstoffe werden auch als Cannabinoide bezeichnet (siehe Übersicht "The Merck Index", 12 Auflage, 1996, S.285, Nr. 1794, sowie S.1573, Nr. 9349).

Die orale Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen, insbesondere von R-(6a,10a)- $\Delta$ -9-tetrahydro-cannabinol, in Form von Kapseln, Tabletten, Pillen oder anderen festen oralen Darreichungsformen, oder in Form von oral zu verabreichenden

flüssigen Zubereitungen, ist aus mehreren Gründen nachteilig:

- 5 - Da bei Verwendung der vorstehend genannten Darreichungsformen die Wirkstoffresorption im Gastrointestinaltrakt erfolgt, wird der Zeitpunkt des Wirkungseintritts verzögert. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die genannten Indikationen nachteilig, die im allgemeinen einen schnellen Wirkungseintritt erfordern (z. B. Schmerztherapie).
- 10 - Cannabis-Wirkstoffe werden während der Magen-Darm-Passage unter dem Einfluß von Säure bzw. Enzyme zumindest teilweise abgebaut und inaktiviert, so daß nur ein Teil der verabreichten Dosis resorbiert und systemisch verfügbar wird.
- 15 - Hierbei können unerwünschte Plasmaspitzenwerte (Peak-Werte) auftreten, die häufig Ursachen für Nebenwirkungen sind.
- Zudem wird nach oraler Verabreichung ein bedeutender Anteil des Wirkstoffs bereits während der ersten Leber-Passage metabolisiert ("first pass"-Effekt).

20

Diese Nachteile sind insbesondere im Hinblick auf die Akzeptanz dieser Arzneimittel bei den oben angegebenen Indikationen von Bedeutung. Bei den erwähnten oralen Darreichungsformen ist außerdem nachteilig, daß das längere Verweilen z. B. einer Tablette oder Kapsel (mit einer öligen Lösung) im Mund in der jeweiligen Situation vom Patienten als besonders unangenehm empfunden wird.

25

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, eine Darreichungsform für die Verabreichung von Cannabis-Wirkstoffen bereitzustellen, welche nicht mit den vorstehend beschriebenen Nachteilen behaftet ist, und die sich insbesondere durch eine verbesserte Akzeptanz und Compliance sowie durch vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften auszeichnet, insbesondere durch einen schnellen Wirkungseintritt.

30

35

Diese Aufgabe wird durch eine filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsform mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe gemäß Anspruch 1 gelöst; weitere, bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Die Aufgabe wird ferner gelöst durch die Verwendung der erfindungsgemäßen filmförmigen, mucoadhäsiven Darreichungsformen bei der Behandlung von Krankheiten bzw. Krankheitssymptomen.

10

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen werden, vorzugsweise in Form von dünnen Blättchen oder oblatenförmigen Gebilden ("wafer"), auf die Mundschleimhaut appliziert, wo sie aufgrund ihrer mucoadhäsiven Eigenschaften haften bleiben.

15

Die Applikation auf der Mundschleimhaut erfolgt vorzugsweise sublingual oder buccal. Darüber hinaus können auch andere Schleimhautoberflächen als Applikationsort in Betracht kommen, z. B. die Nasenschleimhaut.

20

Während der Applikationsdauer wird/werden die in der Darreichungsform enthaltene(n) Cannabis-Wirkstoff(e) an die umgebende Speichelflüssigkeit abgegeben und nachfolgend von der Mundschleimhaut resorbiert (d. h. transmucosal). Im Kontaktbereich der Applikationsfläche kann der Wirkstoff auch direkt aus der Darreichungsform an die Schleimhaut abgeben werden. Während der Applikation nimmt die Darreichungsform Speichelflüssigkeit auf und der enthaltene Wirkstoff gelangt durch Diffusion nach außen.

25

30

Vorteilhaft ist dabei, daß der Wirkstoff nach nur sehr kurzer Verzögerungszeit in die Speichelflüssigkeit freigesetzt wird, so daß die Speichel-Wirkstoffmischung sofort sämtliche Bereiche der Mundschleimhaut erreicht und dort resorbiert werden kann. Die Speichelmenge, in welcher der freigesetzte Wirkstoff pro Zeiteinheit gelöst bzw. dispergiert wird, ist relativ gering und es entsteht kein übermäßiger Speichel-

35

fluß, so daß ein Verschlucken des Wirkstoffs (mit den genannten Nachteilen der gastrointestinalen Resorption) weitestgehend ausgeschlossen ist.

Da die Wirkstoffresorption unter Umgehung der gastrointestinalen Route erfolgt, werden die oben beschriebenen Nachteile (verzögerter Wirkungseintritt, "first pass"-Effekt) anderer oraler Darreichungsformen (z. B. Tabletten) vermieden.

Durch die erfindungsgemäßen Darreichungsformen wird auch die Compliance erhöht, da eine besondere Disziplin für die Applikation nicht erforderlich ist. Die Applikation der filmförmigen Darreichungsformen wird aufgrund der geringen Schichtdicke von den zu behandelnden Personen im allgemeinen nicht als störend empfunden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die erfindungsgemäßen Darreichungsformen eine Polymermatrix aufweisen, die als Wirkstoffreservoir dient und mucoadhäsive Eigenschaften hat. Mindestens eine Schicht oder mindestens eine Oberfläche der Darreichungsform weist mukoadhäsive Eigenschaften auf. Die Darreichungsform kann aus einer einzigen Schicht bestehen oder mehrere Schichten umfassen. Im Falle eines mehrschichtigen Aufbaus ist mindestens eine der Schichten wirkstoffhaltig.

Im einfachsten Fall ist eine Darreichungsform aus einer mucoadhäsiven, vorzugsweise einschichtigen Polymermatrix aufgebaut, die einen oder mehrere Cannabis-Wirkstoffe enthält. Der/die Wirkstoff(e) kann/können in gelöster, dispergierter oder emulgierter Form in der Darreichungsform vorliegen.

Die Polymermatrix enthält vorzugsweise ein oder mehrere Polymere, die wasserlöslich und/oder in wässrigen Medien quellfähig sind. Durch die Auswahl solcher Polymere können die mucoadhäsiven Eigenschaften und das Freisetzungsverhalten beeinflusst werden.

Als wasserlösliche oder quellfähige Polymere eignen sich insbesondere Polymere aus folgender Gruppe: Stärke und Stärkederivate, Dextran; Cellulosederivate, wie Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Ethyl- oder Propylcellulose; Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Gelatine, Kollagen, Alginate, Pectine, Pullulan, Traganth, Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gummen.

Der Polymeranteil beträgt vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse einer Darreichungsform.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen einen Cannabis-Extrakt oder ein Cannabis-Öl, vorzugsweise in einem Anteil von 0,5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt in einem Anteil von 1 bis 30 Gew.-%. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutisch akzeptablen Cannabis-Extrakten oder Cannabis-Öl sind dem Fachmann bekannt.

Die Erfindung umfaßt ferner auch Darreichungsformen der genannten Art, welche mindestens einen Cannabinoid-Wirkstoff aus der aus Tetrahydrocannabinol, Cannabinol, Cannabidiol und Cannabichromen bestehenden Gruppe. Tetrahydrocannabinol, insbesondere R-(6a,10a)- $\Delta$ -9-tetrahydro-cannabinol, ist als Wirkstoff besonders bevorzugt. Die Cannabinoid-Wirkstoffe können natürlichen, teilsynthetischen oder synthetischen Ursprungs sein.

Der Wirkstoffgehalt beträgt vorzugsweise 0,1 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse einer Darreichungsform. Eine einzelne Darreichungs-

form enthält vorzugsweise 0,5 bis 20 mg, besonders bevorzugt 1 bis 10 mg Wirkstoff, z. B. Tetrahydrocannabinol.

Wahlweise können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen einen oder mehrere Zusatzstoffe aus folgenden Gruppen enthalten: Füllstoffe, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Aromastoffe, Duftstoffe, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, permeationsfördernde Substanzen, pH-Regulatoren und Antioxidantien. Hierfür geeignete Stoffe sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Besonders vorteilhaft ist der Zusatz von Geschmacks-, Geruchs- und Aromastoffen, einzeln oder in Kombination. Beispielsweise kann durch Zusatz eines erfrischenden Geschmacksstoffes (z. B. Menthol, Eucalyptol) der Geschmackseindruck verbessert werden. Zugleich wird dadurch eine unauffällige Einnahme des Arzneimittels ermöglicht, da sie wie ein gewöhnliches Erfrischungsbonbon riecht. Dies trägt zusätzlich zu einer Verbesserung der Compliance bei.

Besonders geeignet sind beispielsweise Geschmacks- und Aromastoffe aus der Gruppe, die Menthol, Eucalyptol, Limonen, Phenylethanol, Camphen, Pinen, Gewürzaromen wie n-Butylphthalid oder Cineol, sowie Eukalyptus- und Thymianöl, Methylsalicylat, Terpentinöl, Kamillenöl, Ethylvanillin, 6-Methylcumarin, Citronellol und Essigsäure-n-butyl-ester umfaßt.

Die erfindungsgemäßen, Cannabis-Wirkstoffe enthaltenden Darreichungsformen sind filmförmig, d. h. von dünner und flacher Gestalt, beispielsweise in Form dünner Plättchen oder kleiner Oblaten (auch als "wafer" bezeichnet). Diese filmförmigen Plättchen können verschiedenartige geometrische Formen haben, z.B. kreisförmig, ellipsenförmig oder länglich.

Die Dicke beträgt vorzugsweise 0,01 bis 2 mm; besonders bevorzugt liegt sie im Bereich von 0,05 bis 0,5 mm. Zur Ver-



meidung eines Fremdkörpergefühls sollte die Schichtdicke möglichst klein sein (vorzugsweise kleiner als 0,2 mm).

5 Um besondere Wirkungen zu erzielen, können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zwei- oder mehrschichtig aufgebaut sein. Die einzelnen Schichten können sich hinsichtlich eines oder mehrerer der folgenden Parameter unterscheiden: Polymerzusammensetzung, Wirkstoffgehalt, Wirkstoffkonzentration, Gehalt an Zusatzstoffen.

10

Aufgrund der bereits erwähnten Eigenschaften können die erfindungsgemäßen, Cannabis-Wirkstoffe enthaltenden Darreichungsformen vorteilhaft bei der Behandlung von Krankheiten oder Krankheitssymptomen verwendet werden, insbesondere bei: 15 Schmerzzuständen bei Krebserkrankungen und infolge von Chemotherapie; Schmerzzuständen und "wasting"-Syndrom bei AIDS; Übelkeit und Erbrechen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkung einer Chemotherapie, sowie bei AIDS oder Hepatitis; Neuropathischen Schmerzen; Anorexie oder Kachexie, insbesondere bei AIDS oder Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium; Lähmungserscheinungen bei Multipler Sklerose oder traumatischen Querschnittserkrankungen; Dystonischen Bewegungsstörungen; Asthma bronchiale; epileptischen Anfällen bzw. generalisierter Epilepsie; Entzugssymptomen 25 bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit; Parkinsonerkrankung; Demenzerkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer; Arthritis; Glaukom; Migräne; Dysmenorrhoe.

30

35

### Ansprüche

1. Filmförmige, mucoadhäsive Darreichungsform mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Cannabis-Wirkstoffe.  
5
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Polymermatrix aufweist, die als Wirkstoffreservoir dient und mucoadhäsive Eigenschaften hat.  
10
3. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix ein oder mehrere Polymere enthält, die wasserlöslich und/oder in wässrigen Medien quellfähig sind, wobei diese Polymere vorzugsweise aus der Stärke und Stärkederivate, Dextran, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Ethyl- oder Propylcellulose, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Gelatine, Kollagen, Alginate, Pectine, Pullulan, Traganth, Chitosan, Alginsäure, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen, und natürliche Gummen umfassenden Gruppe ausgewählt sind, wobei der Polymeranteil vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-% beträgt.  
15  
20  
25
4. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Cannabis-Extrakt oder ein Cannabis-Öl enthält, vorzugsweise in einem Anteil von 0,5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt in einem Anteil von 1 bis 30 Gew.-%.  
30
5. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Cannabinoid-Wirkstoff aus der aus Tetrahydrocannabinol,  
35

Cannabinol, Cannabidiol und Cannabichromen bestehenden Gruppe enthält.

6. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der/die genannte(n) Stoff(e) in einem Anteil von 0,1 bis 20 Gew.-% enthalten ist/sind, vorzugsweise in einem Anteil von 0,5 bis 10 Gew.-%.
7. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Tetrahydrocannabinol, bevorzugt R-(6a,10a)- $\Delta$ -9-tetrahydro-cannabinol enthält, wobei der Wirkstoffgehalt vorzugsweise 0,1 bis 20 Gew.-% beträgt, besonders bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-%.
8. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,5 bis 20 mg, vorzugsweise 1 bis 10 mg Wirkstoff(e), vorzugsweise Tetrahydrocannabinol, enthält.
9. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Stoffe aus der Gruppe der Geschmacks-, Geruchs- und Aromastoffe enthält, insbesondere aus der Gruppe, die Menthol, Eucalyptol, Limonen, Phenylethanol, Camphen, Pinen, Gewürzaromen wie n-Butylphthalid oder Cineol, sowie Eukalyptus- und Thymianöl, Methylsalicylat, Terpentinöl, Kamillenöl, Ethylvanillin, 6-Methylcumarin, Citronellol und Essigsäure-n-butyl-ester umfaßt.
10. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Schichtdicke 0,01 bis 2 mm beträgt, vorzugsweise 0,05 bis 0,5 mm.
11. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe der Füllstoffe, Farbstoffe,

Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, pH-Regulatoren, permeationsfördernden Substanzen, und Antioxidantien enthält.

- 5 12. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehrschichtig aufgebaut ist, wobei mindestens eine Schicht wirkstoffhaltig ist.

- 10 13. Verwendung einer Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur therapeutischen Behandlung, insbesondere zur Behandlung von:  
Schmerzzuständen bei Krebserkrankungen und infolge von Chemotherapie; Schmerzzuständen und "wasting"-Syndrom bei AIDS; Übelkeit und Erbrechen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen  
15 als Nebenwirkung einer Chemotherapie, sowie bei AIDS oder Hepatitis; Neuropathischen Schmerzen; Anorexie oder Kachexie, insbesondere bei AIDS oder Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium; Lähmungserscheinungen bei Multipler Sklerose oder traumatischen Querschnittserkrankungen; Dysto-  
20 nischen Bewegungsstörungen; Asthma bronchiale; epileptischen Anfällen bzw. generalisierter Epilepsie; Entzugssymptomen bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit; Parkinsonerkrankung; Demenzerkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer; Arthritis; Glaukom; Migräne; Dysmenorrhoe.

- 25 14. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikation auf der Mundschleimhaut erfolgt, insbesondere sublingual oder buccal.

30

35